

ANNE 1970

N°

338

T H E S E

POUR LE

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

DIPLOME D'ETAT

PAR

J A N S E N B R U N O - G E R T

né le 15 Juin 1942 à GARCHES (92)

Présentée et soutenue publiquement le :

BILAN DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT SYSTEMATIQUE

APRES ARTHROPLASTIE TOTALE DE HANCHE

(A propos de 400 cas)

Président : M.R. JUDET Professeur

ANNE 1970

N°

THESE
POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE
DIPLOME D'ETAT
PAR

J A N S E N B R U N O - G E R T
né le 15 Juin 1942 à GARCHES (92)

Présentée et soutenue publiquement le :

BILAN DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT SYSTEMATIQUE
APRES ARTHROPLASTIE TOTALE DE HANCHE
(A propos de 400 cas)

Président : M.R. JUDET Professeur



BILAN DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT SYSTEMATIQUE

APRES ARTHROPLASTIE TOTALE DE HANCHE

(A propos de 400 cas)

I N T R O D U C T I O N

Le service d'orthopédie et de traumatologie du Professeur R. JUDET à l'hôpital Raymond Poincaré de GARCHES totalise à ce jour près de 1000 arthroplasties totales de hanche et toutes ont bénéficié d'un traitement anticoagulant systématique à partir du 3^e jour après l'intervention, et ce, malgré une mise au fauteuil au 4^{ème} jour et une marche avec appui au 10^{ème} jour.

Une telle attitude thérapeutique semble se justifier pour 2 raisons :

- La chirurgie de la hanche paie un lourd tribut à la maladie thrombo-embolique. On note dans l'ensemble 15 % d'accidents, en moyenne, avec un taux plus élevé pour les arthroplasties (16,6 %).

- Il n'existe pas encore d'examen qui permette de prévoir la survenue d'un accident thrombo-embolique ; on ne peut que constater sa réalité clinique.

Nous avons choisi, pour établir un bilan valable, de prendre au hasard 400 cas parmi les 1000 interventions. Nous avons relevé pour chacun d'eux les modalités du traitement, ses défauts, ses accidents, ainsi qu'un certain nombre de facteurs susceptibles d'intervenir

dans le déclenchement post-opératoire d'une complication thrombo-embolique : hématocrite pré-opératoire et post-opératoire, les pertes sanguines, le volume des transfusions, les antécédents de phlébite et d'embolie pulmonaire, l'existence de troubles veineux, d'insuffisance cardiaque.

Il nous sera donc alors possible de voir si les résultats obtenus dans la prévention de la maladie thrombo-embolique permettent d'accepter les risques thérapeutiques dûs au traitement anticoagulant, d'autant que celui-ci est prescrit chez des malades dont la moyenne d'âge est relativement élevée (60,9 pour les 400 cas).

Avant d'aborder l'étude détaillée des résultats obtenus, nous ferons un bref rappel de la physiologie de l'hémostase, des différentes drogues anticoagulantes employées dans le service, et des modalités de surveillance biologique d'un traitement anticoagulant.

CHAPITRE PREMIER

L'HEMOSTASE : RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

L'étude de la physiologie de l'hémostase ne peut-être menée clairement que si l'on a recours à sa division arbitraire en différents facteurs et en différents stades.

I - Hémostase primaire

Elle met en jeu 2 facteurs :

- le facteur vasculaire : c'est la vasoconstriction locale
- le facteur plaquettaire : on note une adhésion immédiate des plaquettes ; celle-ci débute en quelques secondes et ne semble pas être sous la dépendance des différents phénomènes de la coagulation.

Après l'adhésion, les plaquettes, sous l'influence de l'adénosine diphosphate, subissent une agrégation (GAARDER et coll.) . Cette agrégation, d'abord réversible, conduit à la formation du thrombus blanc et est suivi d'une phase d'agrégation irréversible avec métamorphose visqueuse des plaquettes conduisant à l'imperméabilisation du thrombus blanc et ceci, sous l'influence de la thrombine.

On obtient donc à la suite de ces réactions un clou hémostatique imperméable qui va être renforcé par la fibrine issue de la coagulation plasmatique.

II - La Coagulation plasmatique

Celle-ci peut-être scindée en 3 phases qui sont intriquées mais que l'on a pris l'habitude de décrire comme successives :

- La thromboplastinoformation

C'est une longue suite de réactions enzymatiques qui conduit à la formation d'une thromboplastine active qui transforme alors la prothrombine en thrombine. La thromboplastinoformation peut se faire par 2 voies distinctes :

- la voie endogène qui ne fait appel qu'à des facteurs plasmatiques et aux phospholipides plaquettaires.
- la voie extrinsèque qui fait appel à des facteurs tissulaires ou plasmatiques.

Nous représenterons ces 2 voies possibles sur le tableau n° 1, emprunté à M. J. LARRIEU, en se rappelant que tous ces facteurs vont vers leur dégradation après avoir agi comme enzymes activateurs du pro-enzyme suivant. Ces 2 voies sont nécessaires dans les conditions physiologiques de la coagulation.

- La thrombinoformation

C'est la transformation de la prothrombine en thrombine sous l'influence de la prothrombinase. Cette réaction n'est autre qu'une protéolyse enzymatique qui consiste à scinder l'alpha-2 globuline d'origine hépatique qu'est la prothrombine et qui est entièrement consommée pendant la coagulation.

Cette réaction peut-être activée par 2 facteurs qui sont la proaccélérine et la proconvertine mais peut également être inhibée par l'héparine et les différentes variétés d'antithrombine.

- La fibrinoformation

Elle se déroule en 3 étapes :

- . action protéolytique de la thrombine qui détache les polypeptides A et B entraînant la formation de monomères
- . polymérisation des monomères
- . formation de fibrine insoluble par action du facteur XIII ou F-SF (facteur de stabilisation de la fibrine).

Ces 3 étapes qui sont résumées sur le tableau n° 2 aboutissent donc à la formation d'un caillot efficace qui va subir une évolution en 2 temps :

III - Evolution du caillot

- Dans un 1er temps, on assiste in-vitro à une rétraction du caillot cette réduction de volume du caillot est due à la contraction des fibres du réseau de fibrine, qui entraîne un décollement partiel des parois du tube, et à l'exudation du sérum qu'il contenait. Cette rétraction nécessite la présence de plaquettes intactes et se fait en 3 heures à 37°.

- Dans un 2ème temps, on assiste à la fibrinolyse. Là encore, il s'agit d'une protéolyse avec comme enzyme la plasmine, née d'un précurseur inactif, le plasminogène, dont l'origine serait d'après BARNHART, les cellules éosinophiles de la moëlle osseuse.

Les activateurs du plasminogène sont très nombreux et nous citerons les plus connus dont 2 d'entre eux ont été utilisés comme

agents de thérapeutique thrombolitique, ce sont :

- la streptokinase, d'origine bactérienne qui agit au "second degré", en formant un activateur plasmatique capable d'agir sur la réaction plasminogène-plasmine.

- les activateurs tissulaires ; ils ont une action directe sur le plasminogène, ce qui les oppose à la streptokinase (ASTRUP).

- l'urokinase (WILLIAMS) ; son mode d'action est identique à celui des activateurs tissulaires.

Les inhibiteurs de la fibrinolyse sont de 2 types :

- les inhibiteurs du plasminogène présents dans le plasma et le sérum.

- les antiplasmines présentes également dans le sérum et le plasma, (tableau n° 3).

Après ce rappel succinct des différents stades de l'hémostase, nous envisagerons l'étude des différentes drogues anticoagulantes employées de façon habituelle dans le service.

VOIE ENDOGENE

VOIE EXOGENE

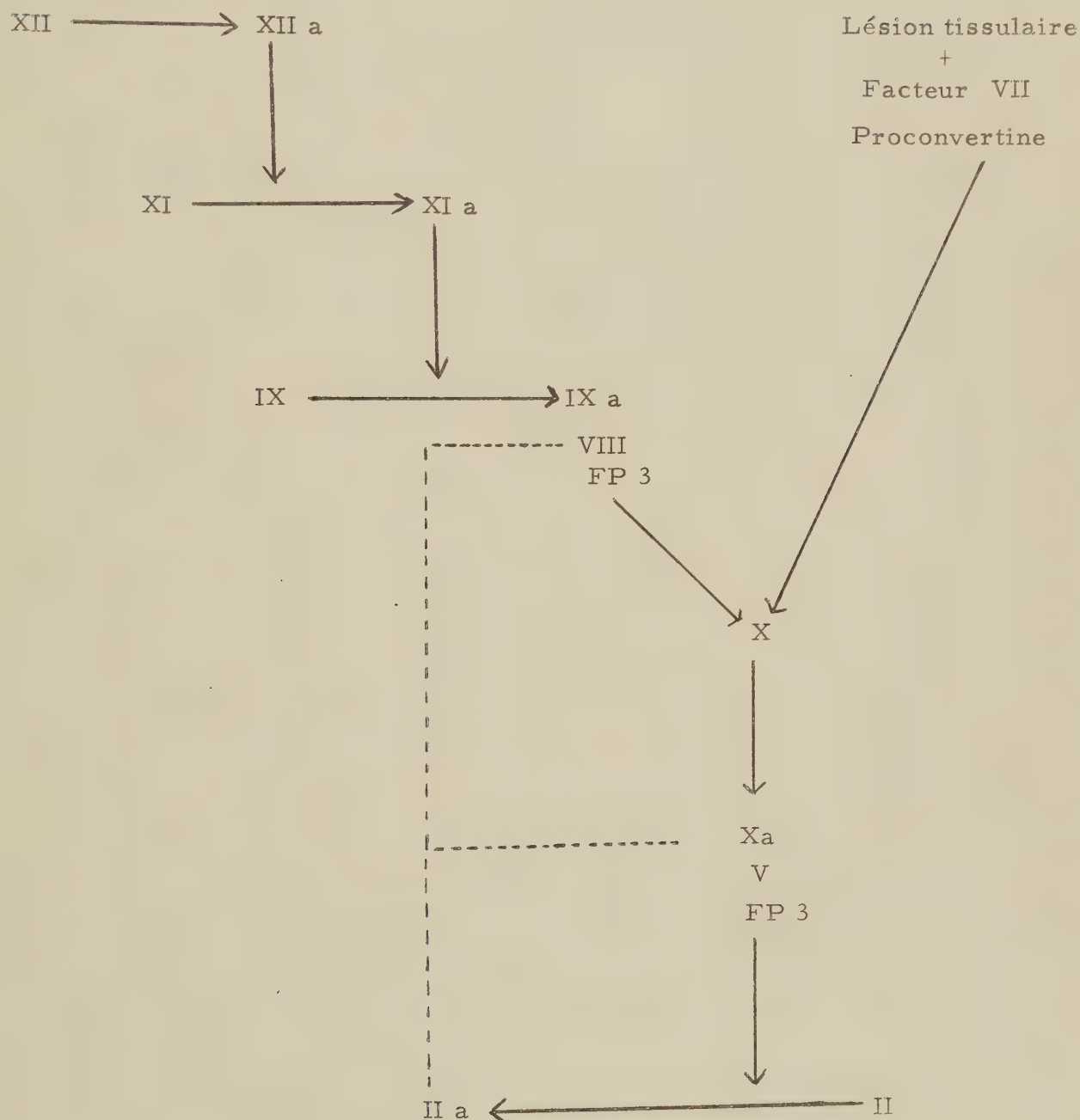


Tableau n° 1 (d'après M.J. Larrieu)

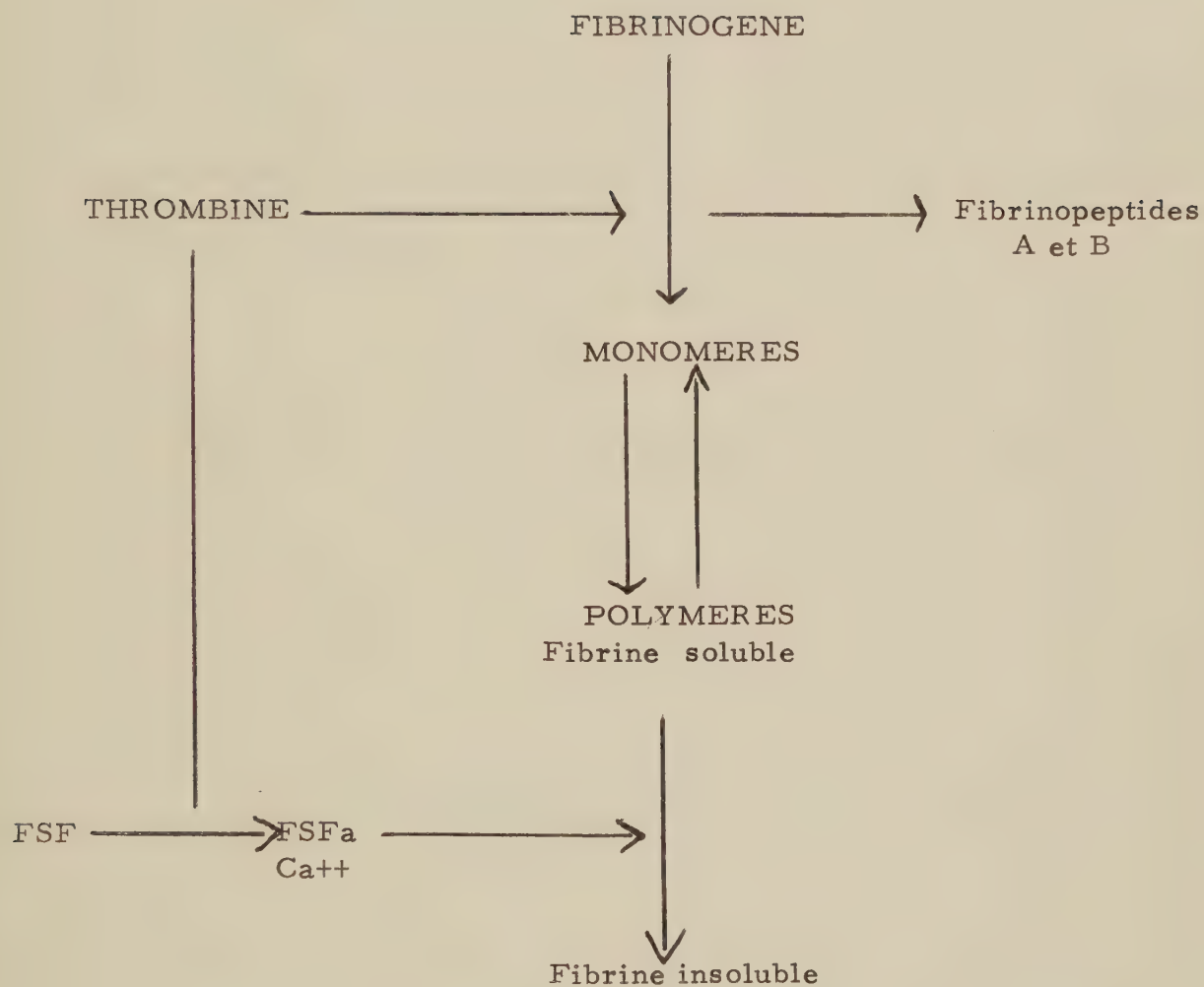
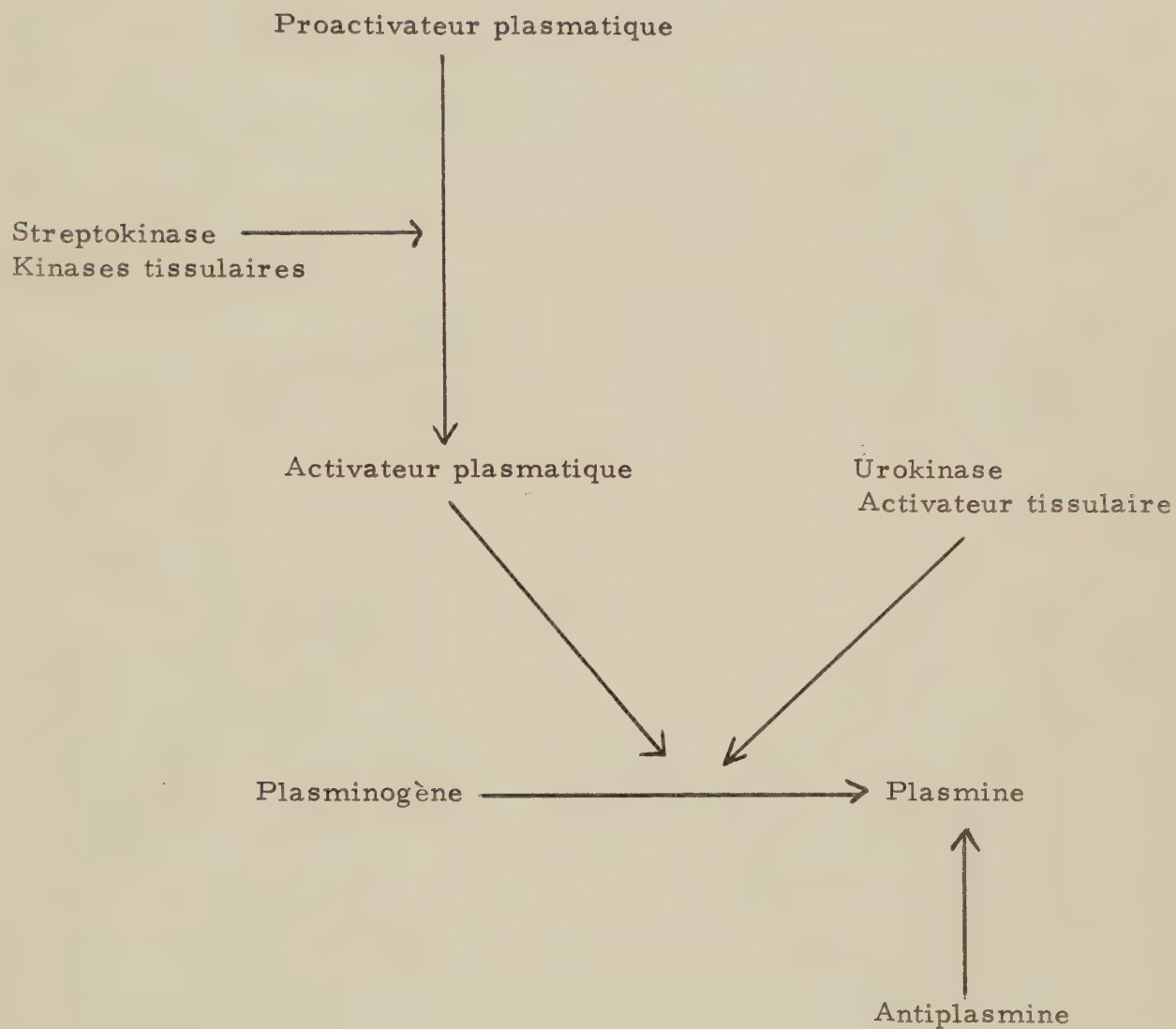


Tableau n° 2 (d'après M.J. Larrieu)



LES DIFFERENTS ANTICOAGULANTS UTILISES

Il ne semble pas qu'il y ait eu de règle précise guidant le chirurgien ou le réanimateur dans le choix de tel ou tel anticoagulant ; et c'est plutôt les habitudes du thérapeute, que des raisons d'ordre scientifique, qui ont fait choisir tel médicament plutôt que tel autre.

Cependant, ce sont toujours les anti-vitamines K qui ont été prescrites d'emblée alors que les différentes héparines ne sont utilisées que pour le traitement des complications thrombo-emboliques.

Le troméxane

Il est synthétisé par ROSICKY et utilisé depuis 1944. Sa formule est voisine de celle du dicoumarol. Il ne présente aucune toxicité pour la cellule hépatique chez le sujet normal ; mais chez les insuffisants hépatiques PETRACEK montre bien que le retour à la normale du taux de prothrombine est beaucoup plus lent après l'arrêt de la drogue (pouvant parfois aller jusqu'au 7ème jour).

La concentration plasmatique maxima du troméxane est obtenue beaucoup plus rapidement qu'avec la dicoumarine ; la zone thérapeutique est atteinte entre 12 et 18 heures, mais corrélativement, son élimination est beaucoup plus rapide et on ne retrouve pas trace du troméxane après la 72ème heure.

L'expérimentation animale a montré (Von Kaulla et Pulver) que l'administration par doses fractionnées (3 prises en 24 h.) permet d'obtenir une courbe parfaitement régulière.

L'action du troméxane se fait par l'intermédiaire de la vitamine K sur le synthèse hépatique des facteurs II, VII, IX.

La posologie proposée par Della Santa se répartit ainsi : 900 mg le 1er jour, 600 mg le 2ème jour, et 300 mg le 3ème jour. Le traitement d'entretien, très variable suivant le sujet, s'établit généralement autour de 300 à 450 mg par 24 h. Notons que dans le Service la dose de charge n'est que de 600 mg. On ne note pas d'intolérance particulière en dehors de la survenue parfois de troubles digestifs (nausées, gastralgies, ou vomissements), qui nécessite alors l'emploi d'un autre anti-vitamine K telle que la pindione.

La pindione

Sa synthèse fut réalisée par Meunier, Mentzer et Molho en 1947 ;

Sa toxicité n'est sensible que pour des doses très nettement supérieures aux doses thérapeutiques.

Son mécanisme d'action est analogue à celui des dérivés de la dicoumarine

L'effet maximum est obtenu en 30 à 48 h. (Soulier). Son début d'action est décelable à la 12ème h. avec un retour à la normale après arrêt du traitement à la 36ème h. pouvant atteindre 48 h. pour un traitement prolongé.

La posologie est la suivante : 75 mg le 1er jour, 75 mg le 2ème jour, avec une dose d'entretien que nous ajustons d'après les résultats de la surveillance biologique. Etant donné que sa stabilité d'action est supérieure à celle du troméxane, nous ne donnons que 2 prises quotidiennes.

La dioparine

C'est un iodohéparinate de sodium que nous utilisons exclusivement à la dose de 300 mg par jour dès le 3ème jour par voie sublinguale et toujours en association à un anti-vitamine K.

L'héparine

C'est un mucopolysaccharide sulfate de poids moléculaire élevé isolé pour la 1ère fois en 1916. Elle est extraite de certains tissus de mammifère et son pouvoir anticoagulant est variable suivant les espèces mais reste constant dans une même espèce quel que soit l'organe à partir duquel elle a été extraite. Le poumon et le foie sont les tissus de l'organisme qui semblent contenir le plus d'héparine. L'école suédoise a prouvé que sa production est liée directement à l'activité des mastocytes.

Son métabolisme est double ; une quantité non négligeable, 10 à 15 % est éliminée par le rein, une autre fraction est vraisemblablement détruite sous l'action d'une héparinase.

Son activité anticoagulante est double ; par son action anti-thrombine elle empêche la transformation de fibrinogène en fibrine. Notons qu'elle s'oppose en outre à l'agglutination plaquettaire et qu'elle jouerait un rôle de surface en diminuant l'adhésivité des plaquettes. D'autre part, l'héparine possède une action antithromboplastine qui inhibe la thromboplastinofomation, et plus particulièrement l'activation de la proaccélérine. Ces deux actions ne sont possibles qu'en présence d'un co-facteur plasmatique libre protéique appelé albumine X.

C'est un anticoagulant d'action immédiate et brève. Après injection intraveineuse, son action devient maximum au bout de quelques minutes chez l'adulte, et l'efficacité ne dure que 3 à 4 heures.

Son effet antithrombosant expérimental a été mis en évidence en 1937 par Murray et Best qui notèrent que son administration préventive chez le chien empêche l'apparition d'une thrombose expérimentale par traumatisme ou injection de ricinoléate de soude. Rabinowitch et Pinès ont mis en évidence l'action secondaire de l'héparine sur un thrombus constitué : ils observent en effet une reperméabilisation des veines thrombosées chez le lapin à condition que l'héparine soit administrée précocement.

En thérapeutique, l'injection intraveineuse d'héparine entraîne un allongement du temps de coagulation maximum en quelques minutes et qui décroît progressivement pour disparaître en un temps variable suivant la dose injectée. En effet, la répétition des injections d'héparine à des intervalles réguliers plusieurs jours de suite modifie l'allure de courbe d'héparinisation avec augmentation de la sensibilité et de durée d'élimination, vraisemblablement par suite d'un phénomène d'accumulation (rôle du système réticulo-endothélial).

L'administration d'héparine se fait généralement par voie intra-veineuse. Si la technique des perfusions continues semble meilleure à bien des points de vue (facilité d'administration, hypocoagulabilité stable et régulière) la mise en solution dans un flacon de glucosé d'un corps à poids moléculaire élevé entraîne une

sédimentation de celui-ci dans les heures qui suivent, tant et si bien qu'il ne reste plus d'héparine dans les dernières heures de la perfusion. Nous employons donc les injections intraveineuses discontinues, au rythme d'une injection toutes les 4 heures dans la journée, et d'une injection toutes les 6 heures pendant la nuit. Il faut que les doses administrées dans ces conditions soient supérieures pour les 24 heures aux doses de la perfusion continue.

Les incidents ou les accidents dûs à l'héparine sont très rares. Le classique choc héparinique qui survient 1 à 2 heures après injection et qui se manifeste par une élévation thermique, des céphalées, des frissons, et des sueurs, serait dû à des impuretés. Nous n'en relevons aucun cas dans notre Service. Quant aux accidents hémorragiques, ce sont ceux de tous les traitements anticoagulants, mais ils sont beaucoup plus faciles à traiter que ceux dûs aux anti-vitamine K. De toute façon, ils doivent être évités à tout prix par une surveillance biologique étroite.

LA SURVEILLANCE BIOLOGIQUE

Nous nous bornerons à décrire les différents tests d'exploration des facteurs de l'hémostase qui sont couramment employés dans le Service. Ils sont au nombre de 6, à savoir :

- le temps de saignement
- le temps de coagulation
- le temps de Howell
- le test de tolérance à l'héparine
- le temps de Quick
- le thrombo-test d'Owren

Nous ne parlerons pas ici du temps de saignement ni du temps de coagulation qui sont classiques et bien connus, cependant, nous ferons un bref rappel des autres tests de surveillance.

- le temps de Howell

C'est le temps de coagulation du plasma après recalcification.

- technique :

Le sang veineux est recueilli sur mélange de Wintrobe et centrifugé à bonne vitesse de façon à conserver les plaquettes dans le plasma. Celui-ci est recalcifié à 37° par une solution calcique et on mesure alors le temps de coagulation.

Sensibilité

Elle est trop faible pour déceler une hyper-coagulabilité, alors que les causes d'erreur sont multiples :

- la ponction veineuse doit être faite toujours suivant la même technique et la moins traumatique possible afin de ne pas contaminer le tube de Wintrobe par de la thromboplastine tissulaire. D'autres facteurs jouent également, ce sont :

- la température, la propreté chimique et le diamètre des tubes, ainsi que les modalités d'agitation.

Résultats

Normalement, le temps de Howell varie entre 1 mn 30 et 2 mn 30, pour un plasma riche en plaquettes, et peut aller jusqu'à 4 mn pour un plasma déplaquettisé. En tube siliconé, ces temps peuvent être multipliés.

par 3. Le temps normal pour notre laboratoire oscille entre 1'45" et 2'15".

Le temps de Howell sert uniquement à la surveillance d'un traitement par les héparines et on peut dire qu'il est grossièrement proportionnel à la dose injectée. Il ne sera perturbé lors d'un traitement par les anti-vitamine K que si le temps de Quick est très bas. Il n'est donc pas sensible aux anomalies du complexe prothrombique dans les conditions habituelles d'un traitement anticoagulant prescrit en période post-opératoire.

Test de tolérance à l'héparine

Nous l'utilisons couplé au temps de Howell et au temps de Quick, comme examen pré-opératoire de la crase sanguine. On le définit comme le temps de coagulation du plasma après recalcification sensibilisé par l'adjonction de quantité croissante d'héparine.

- Technique (J.P. SOULIER)

Le sang est recueilli sur oxalate pur et centrifugé à basse vitesse puis on utilise 3 dilutions d'héparine calcique, 0,3 - 0,7 - et 1 unité. On détermine ensuite les différents temps de coagulation à 37°.

Sensibilité

Elle est supérieure à celle du temps de Howell, et peut permettre d'apprécier éventuellement l'hypercoagulabilité d'un plasma à condition de la juger sur le temps correspondant à une unité d'héparine.

Les causes d'erreur

Ce sont les mêmes que pour le temps de Howell ; elles peuvent provenir soit de la technique de prélèvement, soit de la technique de laboratoire.

Résultats

Les temps normaux de coagulation sont de 5 à 8' pour 0,7 unités d'héparine, et de 8 à 12 ' pour 1 unité d'héparine ; les chiffres normaux de notre laboratoire correspondent à ceux-ci.

Le temps de Quick ou taux de prothrombine

C'est la mesure du temps de recalcification d'un plasma oxalaté ou citraté en présence d'un excès de thromboplastine tissulaire. Il mesure la thrombinoformation à partir de la prothrombine, en présence des facteurs V, VII, X, (proaccélérine, proconvertine et facteur Stuart).

Les causes d'erreur

Ce sont les mêmes que celles du temps de Howell, il s'y ajoute les variations dues aux qualités des différentes thromboplastines utilisées.

Résultats

Il sont exprimés généralement en pourcentage par rapport au temps du témoin, mais nous lui préférons pour la surveillance biologique d'un traitement par les anti-vitamines K le thrombo-test d'Owren.

Le thrombo-test d'Owren

Il mesure les facteurs II, VII, IX, X.

Technique

Elle est simple et nécessite que l'utilisation d'un réactif spécialement préparé et présenté sous forme lyophilisée que l'on reconstitue au moment de l'emploi.

Les causes d'erreur

Elles sont sensiblement les mêmes que pour les autres tests.

La sensibilité

Elle est supérieure pour la surveillance d'un traitement par les anti-vitamines K à celle du temps de Quick.

Résultats

Chez le sujet normal, le thrombo-test d'Owren oscille entre 70 et 100 %, avec une zone d'efficacité comprise entre 8 et 15 %.

CHAPITRE DEUXIEME

Après ce bref rappel physio-pharmacologique, nous rappelons quelles sont les modalités de surveillance, pré, per et post-opératoire d'un opéré de la hanche.

A son entrée, le malade, en dehors des examens de routine, subit un certain nombre d'examens de laboratoire dont le temps de Quick, un test de tolérance à l'héparine, un thrombo-test d'Owren.

En cours d'intervention, chaque transfusion de sang s'accompagne d'une injection intraveineuse de 1 g de gluconoheptonate de calcium pour 2 flacons de sang (900 ml environ) .

Dans les suites opératoires, et ce jusqu'au mois de décembre 1969, les malades étaient mis "en posture" dès le soir même de l'intervention. C'est devant l'apparition d'un certain nombre d'hématomes inexplicables, que nous avons décidé de supprimer cette méthode. Il existe dans notre service une équipe de kinésithérapeutes qui fait travailler l'adduction, l'abduction, la flexion dès le deuxième jour ceci pendant les 10 jours où l'opéré ne marchera pas et ceci chaque jour. Le quatrième jour l'opéré est mis au fauteuil. Le neuvième jour, on pratique une radiographie de contrôle afin de permettre la marche avec appui le 10 ème jour.

Notons qu'en dehors des heures de travail avec les kinésithérapeutes c'est l'opéré lui-même qui pratique une mobilisation passive du lit, à l'aide d'un montage avec corde et poulie.

Le traitement anticoagulant est prescrit systématiquement en raison et malgré l'âge moyen de nos opérés (60,9 ans) dès le 3ème jour après l'intervention pour une durée de 30 jours. Dans notre série de 400 malades nous avons été amené à ne pas prescrire de traitement anticoagulant qu'une seule fois, en raison d'une hypertension artérielle sévère à 26/12, alors que l'on relevait un nombre total de 20 cas d'hypertension artérielle franche chez des malades dont la moyenne d'âge était de 66 ans avec des valeurs extrêmes de 65 à 75 ans.

La surveillance biologique comporte généralement un thrombo-test d'Owren au 5ème jour après l'intervention, au 10ème jour, puis une fois par semaine. Nous n'avons retenu dans notre étude que les taux de 5ème et du 10ème jour après l'intervention, car nous n'avons relevé pratiquement aucune complication après le 10ème jour (jour du lever). Nous avons déjà dit que le choix de l'anti-vitamine K et de son association éventuelle avec la dioparine restait très dépendant des habitudes du chirurgien ou du réanimateur. Il faut noter cependant qu'une drogue est toujours prescrite à la même dose de charge.

Le tromexane est prescrit de la façon suivante : 2 comprimés le 1er jour, 2 comprimés le 2ème jour, 1 comprimé le 3ème jour, puis ajusté suivant les résultats du thrombo-test d'Owren.

Pour la pindione, nous adoptons le schéma suivant : 1 1/2 comprimé le 1er jour, 1 1/2 comprimé le 2ème jour, 1 comprimé le 3ème jour, les jours suivants, la dose est fonction du T.T.O.

La dioparine sublinguale est parfois prescrite en association aux anti-vitamines K, à la dose de 6 comprimés par jour dès le 1er jour. Elle n'a jamais été prescrite seule.

Lors de la survenue d'une complication thrombo-embolique nous employons l'héparine intraveineuse ou sous-cutanée après arrêt de la dioparine mais maintien d'un anti-vitamine K à des posologies variables.

Après cet exposé des modalités de soins et de surveillance de nos opérés, nous étudierons le bilan du traitement anticoagulant chez 400 de nos opérés à l'aide de résultats globaux et de valeurs moyennes ainsi que par le commentaire de quelques observations qui nous semblent illustrer le mieux les difficultés rencontrées au cours de cette thérapeutique préventive.

La moyenne d'âge des opérés s'établit à 60,9 ans avec des âges extrêmes allant de 20 ans à 79 ans pour cette série.

Parmi les antécédents pouvant contre-indiquer relativement la mise au traitement anticoagulant, nous relevons 20 cas d'hypertension artérielle, dont 1 cas sévère qui n'a pas bénéficié du traitement préventif. Nous ne relevons que peu d'antécédents d'affection digestive ayant saigné ou susceptible de saigner, 3 sur 400, dont une hernie hiatale connue, ayant saigné chez une femme de 52 ans, une hématoméose d'origine médicamenteuse chez une femme de 32 ans traitée pour P.C.E., un ulcère du duodénum ancien chez un homme de 69 ans. L'ancienneté de ces lésions ou de ces accidents n'a pas fait porter de contre-indication à la mise aux anti-vitamines K.

Au total, durant la période d'hospitalisation de ces 400 opérés, nous relevons 40 complications. Nous comprenons dans ces complications tous les accidents, de quelque origine qu'ils soient, survenus après l'intervention : hématomes, saignements digestifs, infections, accidents thrombo-emboliques ; ces 10 % de complications se répartissent de façon suivante :

- accidents thrombo-emboliques : 2,25 %

(2 % pour les phlébites, 0,25 % pour les embolies pulmonaires)

- accidents infectieux : 2 %

- accidents hémorragiques : 5,75 %

(3,25 % pour les anticoagulants, 2,50 % pour les accidents hémorragiques d'origine "mécanique").

1) Les accidents thrombo-emboliques

Nous relevons 8 phlébites dont 4 sont survenues chez des malades porteurs de varices ou présentant des antécédents de phlébite ou de paraphlébite et ayant été insuffisamment anticoagulés : en effet, la valeur moyenne du thrombo-test d'Owren au jour de l'accident est de 52,7 %.

Parmi ces 4 phlébites, 2 sont survenues chez des sujets porteurs de varices, 2 chez des sujets ayant déjà présenté une phlébite. Notons que si le passé pathologique semble jouer un rôle, on ne peut pas, malgré tout en tirer des conclusions significatives. En effet, nous avons opéré 27 malades ayant présenté dans leur passé une phlébite, et parmi ceux-ci 6 malades seulement auront un T.T.O. dans la zone d'efficacité au 5ème jour et 4 au 10ème jour. Il en est de même

pour les sujets porteurs de varices (37 opérés), dont le traitement anticoagulant n'était "efficace" que pour 1/6 de ces malades.

En ce qui concerne les accidents emboliques, 5 opérés présentaient des antécédents d'embolie pulmonaire dont on n'a pu évidemment vérifier la réalité. On ne note dans notre série aucune récurrence, bien qu'un seul malade ait eu un T.T.O. inférieur à 15 %.

Notre seul cas d'embolie pulmonaire est survenu chez une femme de 73 ans ne présentant aucun passé pathologique notable et dont le T.T.O. le jour de l'accident (10ème jour) était à 19,5 %.

2) Les accidents hémorragiques

Les hématomes

En reprenant l'histoire clinique et le traitement de ces hématomes, certains ont obligé à ré-intervenir, il nous a semblé possible de faire une distinction dans leur pathogénie.

Bien qu'il soit difficile de vouloir rattacher l'origine d'un hématome en cours de traitement anticoagulant à une hypocoagulabilité trop importante ou à une cause mécanique pure, il est des cas où un T.T.O. à 5 % permet de trancher en faveur d'une cause humorale pure. Dans ces conditions, nous relevons 3 % d'hématomes dûs au traitement anticoagulant lui-même, et 2,5 % dûs à des causes dites mécaniques (mise en posture immédiate, défaut d'hémostase). Notons que tous ces hématomes sont survenus au niveau de la plaie opératoire et

exclusivement à ce niveau. C'est d'ailleurs dans l'espoir de réduire le nombre des hématomes d'origine mécanique que les mises en posture immédiates ont été supprimées.

Les saignements

Nous ne relevons qu'un cas d'hémorragie franche, soit 0,25 % dans notre série. C'est un melena survenu chez un homme de 63 ans qui aurait présenté dans son passé des épisodes de "colites" et dont le T.T.O. était tombé à 6,5 %.

Nous ne relevons ni hématuries macroscopiques ni épistaxis.

Au total, nous avons donc, sur 400 opérés, dont 399 malades sous traitement anticoagulant, 360 suites simples, et 5,50 % de complications dues au traitement anticoagulant. Ceci avec un T.T.O. dont les valeurs moyennes ont été de 27,1 % au 5ème jour et de 27,6 % au 10ème jour, taux qui sont situés en dehors de la zone dite d'efficacité.

Il semble justifié en interprétant ces chiffres de remettre en question la notion de zone d'efficacité en ce qui concerne la chirurgie. Mais avant d'aborder cette discussion, nous illustrerons par quelques observations la situation dans laquelle se trouve quotidiennement le chirurgien ou le réanimateur lorsqu'il doit prescrire un traitement anticoagulant chez l'opéré de la hanche.

Madame T....., 61 ans, entre dans le Service le 3.9.67 pour coxarthrose droite entraînant des douleurs continues. Dans les antécédents on note :

- 7 enfants
- 1 hystérectomie en 1940
- 1 cholécystectomie en 1957

Intervention le 9.9.67 au cours de laquelle la malade perd 1,2 l. de sang, compensé par 1,4 l. Le soir de l'intervention, 450 ml seront retransfusés pour compenser les pertes des drains de Redon. Le 3ème jour, la malade est mise à 1 l/2 comprimé de pindione. Le 8ème jour, on note l'apparition d'un hématome au niveau de la plaie opératoire, le T.T.O. est à 22 %, on le ponctionne sans modifier la dose d'anti-vitamine K. 2 jours plus tard, apparition d'une douleur dans le mollet droit, avec cordon veineux et signe de Homans ; on associe alors à la pindione 200 mg d'héparine. Deux jours plus tard on note l'apparition d'un nouvel hématome, toujours au niveau de la plaie opératoire, on décide alors d'arrêter l'héparine.

Madame M....., 73 ans, entre dans le service le 4.11.67 pour coxarthrose droite. L'interrogatoire ne révèle aucun antécédent pathologique. L'examen objective une hypertension artérielle modérée à 17/9. Le test de tolérance à l'héparine ne montre pas de tendance à l'hypercoagulabilité, le 3ème jour après l'intervention, on prescrit le traitement anticoagulant suivant :

- pindione : 2 comprimés par jour pendant 2 jours, puis un comprimé par jour les jours suivants.

- dioparine sublinguale : 6 comprimés par jour.

Le soir du 10ème jour, alors que l'on ne note aucun signe clinique de thrombose et que le T.T.O. est à 19,5 %, la malade se plaint de gêne à l'inspiration, de toux, et de douleurs à la base pulmonaire gauche. L'examen physique ne révèle rien. On pratique une radiographie pulmonaire et un E.C.G. qui ne montrent que des signes négatifs. Le lendemain matin, on note un crachat hémoptoïque. Un nouvel E.C.G. ne montre pas de modification par rapport à la veille. Un nouveau cliché pulmonaire objective un foyer de la base gauche. On prescrit alors de l'héparine à la dose de 300 mg par 24 h., on arrête la dioparine, et la pindione est continuée à la dose de 1 comprimé par jour. Les suites sont simples, le 4ème jour, alors que tous les signes cliniques ont regressé, on passe la pindione à 1 1/2 comprimé, le 5ème jour, on arrête l'héparine ; le taux de prothrombine est alors à 24%.

Madame D....., 54 ans, entre le 18.6.69 dans le Service pour arthroplastie totale de hanche gauche. Dans les antécédents on note :

- tumeur blanche du genou en 1929 traitée par immobilisation plâtrée pendant 4 ans.
- stripping à la jambe droite en 1967.

Trois semaines après, apparition d'une phlébite suivie d'une embolie pulmonaire.

Apparition en 1968 d'une hypertension artérielle à 16, 10.
L'arthroplastie totale ne pose pas de problème ; le 3ème

jour on prescrit du tromexane à la dose de 2 comprimés par jour pendant 2 jours, puis 1 comprimé par jour les jours suivants. Le 5ème jour le T.T.O. est à 42 %, on passe alors à 1 1/2 comprimé de tromexane. Le 10ème jour, la présence d'une fébricule à 38 ° fait découvrir une phlébite, le T.T.O. est alors à 54%. On prescrit de l'héparine à la dose de 200 mg par jour, en 2 jours les signes ont régressé.

Ces 3 observations montrent assez clairement qu'il est impossible en matière de prévention de la maladie thrombo-embolique, après chirurgie de la hanche, d'adopter une conduite stricte et dogmatique pour fixer le taux de la coagulabilité sanguine tel qu'il est possible de le faire en cardiologie par exemple. Ceci fera l'objet de notre discussion.

On serait tenté de dire, au vu, des taux moyens de T.T.O. (27,1 % au 5ème jour, 27,6 % au 10ème jour) que le traitement anticoagulant tel qu'il a été prescrit, est inefficace, voire inutile. L'étude détaillée des divers dossiers montre qu'il n'y a que 23,4 % des malades au 5ème jour, et 32,2 % au 10ème jour qui ont un T.T.O. dont le taux se situe dans la zone dite d'efficacité thérapeutique. Une statistique publiée en 1964 donne 16,6 % d'accidents thrombo-emboliques pour l'arthroplastie de hanche sans traitement anticoagulant. Dans ces conditions nous aurions dû avoir pour notre série de 400 cas, plus de 43 complications thrombo-emboliques, or nous ne relevons que 9 accidents de ce type, soit 2,25 %. Nous pensons donc être autorisés à dire que le traitement anticoagulant, tel qu'il est conduit dans la période post-opératoire dans nos arthroplasties totales de hanche, est d'une efficacité certaine.

Cette constatation remet en cause, en ce qui concerne la chirurgie de la hanche, les règles classiques de l'emploi des anticoagulants en matière de prévention post-opératoire des accidents thrombo-emboliques. Nous prescrivons toujours un traitement anticoagulant chez un malade qui risque de saigner ; à chaque instant, le chirurgien où le réanimateur se trouve dans une situation identique à celle du médecin face à un coronarien porteur d'un ulcère digestif. Nous relevons, en effet, 5,75 % de complications hémorragiques, dont 3,25 % peuvent être imputées avec certitude au traitement anticoagulant. Les autres 2,50 % que l'on a classé comme étant des hématomes dus à des causes mécaniques pures, peuvent prêter à discussion ; si certains sont survenus avant le traitement anticoagulant

(0,5 %) et si d'autres (0,25 %) sont dus à des défauts d'hémostases vérifiés après réintervention, les autres pour lesquels la mobilisation et la posture avaient été rendues responsables, sont survenus lors du traitement, on ne peut donc pas rejeter catégoriquement le rôle de celui-ci.

Nous avons déjà dit que les 9 complications thrombo-emboliques sont survenues chez des malades dont le T.T.O. se situait en dehors de la zone d'efficacité thérapeutique. Il paraît vraisemblable que si nous avions pris la décision de maintenir tous les malades à un T.T.O. compris entre 8 et 15 %, celles-ci auraient pu être évitées, mais au prix de combien d'hématomes et de réinterventions. Nous ne pensons pas qu'il soit possible, sans courir des risques importants de maintenir systématiquement tous les malades dans des zones d'hypocoagulabilités franches. Nous envisageons donc le traitement anticoagulant chez l'opéré de la hanche, de la façon suivante :

- chez les opérés indemnes de tout antécédent pathologique pouvant favoriser l'apparition d'un accident thrombo-embolique, il nous semble qu'avec un thrombotest d'Owren à 25 % ou un temps de Quick vers 40 %, l'hypocoagulabilité ainsi obtenue est suffisante pour la prévention de complications thrombo-emboliques et met à l'abri de l'apparition d'un hématome.

- En ce qui concerne les opérés ayant des antécédents d'accidents thrombo-emboliques ou porteurs d'affections pouvant favoriser l'apparition de ceux-ci, il faudra alors, d'une part, augmenter la dose de "charge" et d'autre part prendre le risque de favoriser

l'apparition d'un hématome en abaissant les taux d'hypocoagulabilités dans les zones "d'efficacité". De cette façon, nous aurions peut-être pu éviter 4 phlébites parmi les 8 survenues dans notre série, tout en augmentant de façon plus que modérée le nombre d'hématomes.

C O N C L U S I O N S

Au terme de ce bilan, il semble possible de répondre par l'affirmative à la question que nous formulions au début de cette étude : les résultats obtenus dans la prévention de la maladie thrombo-embolique permettent-ils d'accepter les risques thérapeutiques dûs au traitement anticoagulant ? Non seulement les résultats justifient la thérapeutique anticoagulante avec ses inconvénients mais encore ils imposent la nécessité du traitement face au risque couru lors de l'abstention.

Il faut cependant émettre une restriction. Chez nos opérés, le traitement anticoagulant n'a pas été prescrit de manière à maintenir une hypocoagulabilité importante (T.T.O. entre 8 et 15 %, taux de prothrombine entre 20 et 30 %, comme nous le ferions pour une affection médicale). Pendant les 10 premiers jours, nous n'avons dans notre série de 400 opérés que 27,8 % de cas dont le thrombotest d'Owren se trouve à un taux inférieur à 15 %. Nous ne relevons que 9 accidents thrombo-emboliques, soit 2,25 % contre les 43 que nous aurions pu avoir si notre traitement avait été totalement inefficace comme on pourrait le penser en constatant que la valeur moyenne du thrombotest d'Owren est à 27,3 %.

Or, malgré un traitement anticoagulant conduit de cette façon, nous relevons 2,75 % d'accidents hémorragiques dûs aux anticoagulants seuls (2,50 % d'hématomes au niveau de la plaie opératoire, 0,25 % d'hémorragies) et 3 % d'hématomes où s'intriquent anticoagulants et causes mécaniques.

Il nous semble difficile de pouvoir réduire le pourcentage des accidents hémorragiques ; on ne peut, en effet, éliminer totalement les erreurs commises et les insuffisances lors de la surveillance biologique du traitement anticoagulant de même que nous ne sommes pas à l'abri de la survenue brutale d'une hypocoagulabilité chez l'opéré. La suppression de la mise en posture immédiate permettra peut-être de réduire sensiblement les hématomes d'origine mécanique.

Par contre, en tenant compte de façon beaucoup plus rigoureuse des antécédents de nos opérés, on pourrait, afin de diminuer de façon encore plus importante le pourcentage d'accidents thrombo-emboliques être amené à réaliser une hypocoagulabilité plus sévère et à la maintenir dans les classiques zones d'efficacité thérapeutique pour les malades présentant des antécédents de maladie thrombo-embolique. Il est certain, que corrélativement, nous augmenterons le risque d'accident hémorragique, mais dans des proportions si faibles que l'on pourra alors parler véritablement d'un risque calculé ; risque qui sera pris sous couvert d'une surveillance biologique minutieuse.

Un tel risque dit "calculé " ne peut se concevoir pour l'ensemble des malades dans le cadre d'un traitement systématique dont les garanties de surveillance ne seraient pas totales. Par contre, le bilan de cette série de 400 opérés montre que dans une zone d'hypocoagulabilité moindre, la prévention du risque thrombo-embolique est certaine sans risque hémorragique majeur.

BIBLIOGRAPHIE

- ALLEN A.W. : Les rapports de la circulation périphérique et des traumatismes avec considérations spéciales sur la thrombose et l'embolie. - Am. J. Sur. Fev. 1943 LIX, n° 2, 177-185.
- ANLYAN W.G., GOLDNER J.L. et CLIPPINGER F.W. : Complications thrombo-emboliques des soins orthopédiques et chirurgicaux des traumatismes. North. Carolina Med. J. Fev. 1962, 23, 45, in Intern. Surg. Dig., Juil. 1962, 71, n° 7, 390-393.
- BAY M. : La thrombo-élastographie, un nouveau procédé pour l'étude de la maladie thrombo-embolique. Presse méd. (1955) 241-242.
- BEAUMONT J.L., SCEBAT L., LENE GRE J. - La prophylaxie des thromboses et des embolies par le traitement anticoagulant prolongé. - Sem. Hôp. Paris 14 Oct. 1954, n° 62, 3467.
- BINET J.P. LANGLOIS J. - Le traitement préventif de la thrombose veineuse des membres inférieurs en chirurgie. Rev. Prat. 10, n° 11, 1960, 1175-1191.
- BOARO G. et TOS L. - La enfermedad flebotromtica protraumatica de los miembros inferiores. Angiologia, 16, 1, 1964.
- BOUDREAUX J. - Prophylaxie et traitement des complications veineuses post-opératoire. Doin, édit. Paris 1955.
- BRADFORD H.A. - Anticoagulants in the management of various thrombo-embolie diseases. Angiology, 15, 35, 1964.
- CHURLET S. - Les complications thrombo-emboliques en chirurgie orthopédique et leur prévention : Thèse Lyon, 1964, 69 pages, in Lyon Med., 24 Janv. 1965, 97, n° 4, 273-274.
- CURRENS (J.H.) GRANT (M.) - Blood thrombotest versus prothrombin test. Comparison in patients maintained on bishydroxycoumarin and related drugs. J. Amer. Med. Ass. 1961, 178, n° 7, 760-2.

- DELLA SANTA R. DURAFFOURD P. : Valeur respective de la thrombo-élastographie selon HARTERT et du test de tolérance à l'héparine in vitro dans les états thrombophiles. Schweiz. Méd. Wschr. 84, 1954, 1.128.
- FARMER D.A. et SMITHWICK R.H. - Thrombo-embolie disease. Angiology. Août 1950, I - n° 4, 291.
- HARTERT (H) : Einfluss der Antikogulantien auf das Thrombilastogramm. Chemotherapie, Suisse - 1961 - 3, n° 4, 328-343.
- JOSEPH R. et coll. - Les hémorragies foetales provoquées par l'administration d'anticoagulants à la femme enceinte. Sem. des Hôp. , 37 2471-2474. 1961.
- KRONBERGER L. - Résultats des mesures thérapeutiques et prophylactiques par héparine concentrée en chirurgie. Med. Klin. 20 mars 1964, 59, n° 12, 488-490.
- LAMY J. et BOURDE C. - Aspects souvent méconnus des thromboses veineuses post-traumatiques. - Lyon Chir. Mai-Juin, 1954, 49, n° 4, 473-477.
- LASSERRE Ch. - Les accidents thrombo-emboliques en orthopédie. - Bordeaux chir. Oct. 1958. n° 4, 205-207.
- LASSNER J. - Le diagnostic des complications thrombo-emboliques en chirurgie orthopédique. sem. Hôp. Paris, 10/14 Sept. 1955, 31, n° 54/55, 2839-2844.
- LASNER, NEDEY, PETTAVEL, SAMAMA, SOULIER J.P. WUILLERET. : Colloque sur l'hypercoagulabilité sanguine. Cahiers d'Anesthésiologie. 5, n° 2, 1957, 103-134.
- LE BRIGAND J., D'ALLANES F. HOFFMANN Th. : Le diagnostic précoce clinique et sérologique des thromboses veineuses chirurgicales. I. Conférence internationale sur les thromboses et embolies.... Loc. cit.
- LEGER L. et FRILEUX C. - Les phlébites. Masson Edit. Paris 1950.

- MATSUOKA M. SATAKE K. DURITA H. KONNO O. OGIWARA Y. NAKAJIMA T. MURAYAMA S. MIYASAKA H. FUKAZAWA M. : Experiments on the changes in the blood coagulability and the effects of anti-coagulant therapy of thrombosis and embolism. Méd. J. Shinshu Univ. 1960, 5, n° 1, 69-79.
- MERLE d'AUBINE, TUBIANA R. et DUPARC J. - Les complications thrombo-emboliques en chirurgie orthopédique et en traumatologie. Leur fréquence et leur prévention. Mém. Acad. Chir. 1955, 81, n° 33-34, 1011-1021.
- MERLE d'AUBINE, TUBIANA R. et DUPARC J. - Les complications thrombo-emboliques en chirurgie orthopédique. Sem. Hôp. Paris 10/14 Sept. 1955, 31, n° 54-55, 2834-2838.
- MILCH (E), BERMAN (L), EGANG (R.W.) : Bishydroxycoumarin (dicumarol) prophylaxis Use in the prevention of postoperative thrombo-embolic complications insurgical patients. Arch. Surg. U.S.A. 1961 - 83, n° 3, 444-447.
- MOULINIER J. : L'apport de la thrombo-élastographie dans le contrôle des traitements anticoagulants. Angéiologie, Fr. 1961, 13, n° 4, 17-20.
- OCHSNER A. et DE BAKEY M. - Le sens de la phlebo-thrombose et de la thrombo-phlébite en orthopédie. J. Bone Joint Surg. Oct. 1941, 23 n° 4, 788.
- OCHSNER A. DECAMP P.T. et LANDRY R.M. - La thrombose veineuse chez le malade orthopédique. J. Bone Joint Sur. Juil. 1952, 34 A, n° 3, 741-744.
- OLWIN J.H. et HOPPEL J.L. - L'emploi des anticoagulants dans les problèmes chirurgicaux. Sur. Clin. North Amer. Fév. 1959, 39, n° 1, 193-201.
- OWEN Ch. A. SPITTEL J.A. et THOMPSON J.H. - Les patients chirurgicaux et le traitement anticoagulant. Amer. Jour. Card. 12, 309, 1963.
- PEVET C. - Surveillance d'un traitement anticoagulant dans un service de chirurgie orthopédique et traumatologique. - Thèse Lyon, 1963. 72 pages, in Lyon méd. 31 Mai 1964, 96, n° 22, 1527.

- QUICK A.J. : The physiology and pathology of hemostasis. Lea and Febiger Philadelphia. 1951.
- RAGER G.R. - Place du temps de Quick et du thrombo-test d'Owren dans la surveillance du traitement anticoagulant au long cours. - Arch. Mal. Coeur Vais. 56, 696, 1963.
- REYS Ph. : Hypercoagulabilité post-opératoire et thrombo-élastographie. Thèse. Strasbourg. 1959.
- ROSKAM J. HUGUFS J. : Pluralité des mécanismes pathogéniques et utilité des associations thérapeutiques à effet synergique dans la maladie thrombo-embolique. I. Conférence internationale sur les thromboses et embolies Loc. Cit.
- SACHS J.J. LABATE J.S. - Dicoumarol in the treatment of antenatal thrombo-embolie disease. Am. J. Obst. Gyn. 57, 965. 1949.
- SAMAMA (M) : La place du thrombotest d'Owren dans la surveillance du traitement anticoagulant. Angéiologie, Fr. 1962, 14, n° In 7-8n 11-13.
- SEVITT S. - Modern trends in accident Surgery and Medecine. Edited by R. Clarke, F.G. Badger and S. Sevitt. London : Butterworth.
- SOULIER J.P. LARRIEU M.J. - Les anticoagulants en thérapeutique. - Doin, édit Paris, 1955.
- STULZ E. et FROELICH Ch. - Les thromboses veineuses post-traumatiques du membre inférieur. - Presse méd. 22 Oct. 1952, 60, n° 7, 1432-1434.
- SYMPOSIUM ON ANTICOAGULANT THERAPY - Edited by Sir G.W. Pickering. London : Harvey à Blythe limited. 1961.
- VORSTER Cl. - Contribution à la prophylaxie générale des thromboses et à leur traitement par anticoagulants en chirurgie. - Zbl. Chir. 22 Août 1964, 89, n° 34, 1273-1278.
- WILDER E. : Les troubles sanguins post-opératoires en chirurgie orthopédique. - J. Indian Med. Prof. Oct. 1954, I, n° 7, 316-317.

WITZ J.P. et HAYNIN G. (de) - Considérations sur les phlébites traumatiques . -
Rev. Chir. Ortho. , av. - Juin 1954, 40, n° 2, 218-223.

ZOLLINGER W. MATTER M. HABERLIN P. KOLLER F. : Antikoagulantien-
therapie trotz Kontraindikationen. Schweiz, med. Wschr.
1962. 92, n° 15, 445-51.

Vu le Président de Thèse

Vu, le Doyen honoraire,
Administrateur provisoire de la
Faculté de Médecine

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

